

Conferência Conference

Maria João Marques Gomes¹

Texto da conferência proferida no
XX Congresso de Pneumologia.
Figueira da Foz, 2004.

Asma e ambiente

Asthma and environmental factors

Recebido para publicação/received for publication: 05.01.03

Aceite para publicação/accepted for publication: 05.01.07

Resumo

Chama-se a atenção para a importância dos factores genéticos e ambientais na asma brônquica. Revêem-se os factores ambientais mais importantes, nomeadamente das infecções na infância na história natural da asma e a sua interpretação à luz da Teoria da Higiene. Aborda-se o papel da poluição quer do ambiente exterior quer do ambiente interior, salientando o papel do fumo passivo, na criança e no adulto.

Rev Port Pneumol 2005; XI, 2 (Supl 1): S33-S42

Palavras-chave: asma, ambiente, poluição, infecção, atopia.

Abstract

We review the importance of genetic and environmental factors in bronchial asthma prevalence; we call the attention for the importance of infections in infancy in the natural history of asthma and its interpretation accordingly to the Hygiene hypothesis. The role of indoor and outdoor pollution is approached, pointing out the role of passive tobacco smoking, in children and adults.

Rev Port Pneumol 2005; XI, 2 (Supl 1): S33-S42

Key-words: asthma, environment, pollution, infection, atopy.

¹ Professora Catedrática de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.
Coordenadora do Centro de Estudos de Patologia Respiratória do Ministério do Ensino Superior e Investigação.
Directora do Serviço de Pneumologia 3 do Hospital de Pulido Valente SA. Lisboa

A prevalência da asma brônquica na criança e no adulto nas últimas décadas tem aumentado em todo o Mundo^{3, 5, 31, 39, 50}. Na Europa, a prevalência na criança sofreu um acréscimo substancial nos últimos 20-50 anos, aumento mais marcado na Europa Ocidental^{14, 41}; nos EUA, o aumento foi de 50% entre 1980 e 1990⁸. Este crescimento da prevalência da asma está associado a um aumento da sensibilização atópica e é acompanhado pelo aumento de outras patologias, como o eczema e a rinite³¹. No entanto, de acordo com alguns autores este aumento atingiu um *plateau*²⁵.

A asma é uma doença devida a uma combinação de **factores genéticos e ambientais**. Dado que as alterações genéticas são muito mais lentas a manifestar-se, o aumento da prevalência deverá ser devida à influência dos factores do ambiente. De acordo com Masoli e col³¹, a taxa da prevalência da asma aumenta à medida que as comunidades vão adoptando o estilo de vida dos países ocidentais e se urbanizam. Sendo esperado que a proporção de urbanização da população mundial, actualmente de 45%, seja de 59% em 2025, é de esperar um acréscimo do número de asmáticos nos próximos 20 anos³¹. Em síntese e de acordo com uma revisão de Beasley, a prevalência da asma está a aumentar em todo o Mundo, é mais elevada nos países ocidentais do que nos países em desenvolvimento, é mais elevada nos países de língua inglesa, aumenta nos países em desenvolvimento à medida que aumentam os hábitos ocidentais e acompanha-se de um aumento da rinite alérgica, eczema atópico e urticária (Quadro I)^{5, 45, 46}.

Os **factores genéticos** têm uma influência muito significativa na asma, como diversos estudos comprovam, nomeadamente entre

populações fechadas e gémeos^{13, 21, 52}. Zamel N et col⁵² realizaram um estudo na população da ilha de Tristão da Cunha, onde a prevalência de atopia (47%) e de asma (23%) é elevada. O estudo da genealogia da população revelou que entre as 15 famílias de colonos fundadores da comunidade havia 2 asmáticos. Tratando-se de uma população muito isolada com elevado grau de entrecruzamentos, explicam esta prevalência pelo enriquecimento genético resultante da consanguinidade. De acordo com Wright et col⁵¹, estudos em gémeos mostraram que pelo menos 50% da susceptibilidade da asma é determinada geneticamente.

Nos últimos 10 anos têm surgido novos conhecimentos sobre a susceptibilidade de várias regiões e de genes, mas muito ainda se desconhece. A grande variedade de manifestações de asma, nomeadamente no que diz respeito à idade de início, forma de apresentação e de eventual remissão, dos diferentes factores ambientais incriminados, etc.; sugerem que a doença esteja sob controlo de vários *loci major e minor* e de importantes determinantes genéticos⁴⁰. A provável heterogeneidade dos factores tem dificultado a investigação nesta área, sendo necessários estudos abrangendo populações muito mais

Quadro I – Prevalência da asma

- Está a aumentar em todo o Mundo
- É mais elevada nos países ocidentais do que nos países em desenvolvimento
- É mais elevada nos países de língua inglesa
- Aumenta nos países em desenvolvimento à medida que aumentam os hábitos ocidentais
- Acompanha-se um aumento da rinite alérgica, eczema atópico e urticária

Beasley R, et col. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: S466-72

vastas⁴⁶. Actualmente conhecem-se alguns genes com regiões cromossómicas com influência na asma e na atopia, bem como o papel de alguns destes genes¹¹. Assim, por exemplo, os níveis de IgE total sérica são determinados por um mecanismo mendeliano co-determinante²⁶. Doenças com esta complexidade resultam habitualmente da interacção entre vários tipos de genes e factores ambientais que, ao actuarem em conjunto com as variações genéticas, a tornam mais provável.

No entanto, como já referimos, o **ambiente** tem um papel essencial na expressão da alergia e das doenças alérgicas. O *European Community Respiratory Health Survey* aponta para uma larga variação da prevalência da asma. O facto de a distribuição geográfica da asma ser coincidente com a de atopia e hiperreactividade brônquica dá consistência à hipótese das variações de prevalência serem devidas a factores ambientais²⁰.

São **factores causais de asma brônquica** os alergénios do interior e do exterior e os sensibilizantes ocupacionais. As infecções, o baixo peso à nascença, a dieta, a poluição do ambiente e o fumo do tabaco são alguns dos **factores contribuintes** mais importantes. Admite-se que as profundas modificações do

ambiente e do estilo de vida, a exposição a alergénios e poluição atmosférica, conduzam a que uma população geneticamente susceptível venha a adquirir a doença^{15, 25, 18, 35}.

Nas últimas décadas ocorreram diversas modificações que poderão estar na origem do aumento da prevalência da asma (Quadro II). Mudou o estilo de vida, que se tornou mais sedentária, passando os indivíduos mais tempo dentro de edifícios em interiores mais ricos em alergénios, com maior poluição ambiental, etc.; passou a haver menos infecções na infância, quer devido ao menor número de filhos nos agregados familiares, quer devido à maior oferta e cobertura vacinal; finalmente, assistiu-se a um aumento da poluição ambiental.

Nos últimos anos tem ganho consistência a “**Teoria da Higiene**”, sugerida pela primeira vez por Strachan, que afirmou que “As infecções do lactente, transmitidas por contactos não higiénicos com irmãos ou adquiridos no período neonatal de uma mãe infectada por crianças mais velhas, pode prevenir o desenvolvimento de doenças alérgicas³⁸. Ou seja, admitindo que as infecções e a **exposição a agentes microbianos** podem imunizar contra a asma, então a diminuição destas exposições ao longo do último século poderá ser a principal causa deste aumento. Assim, a redução das infecções conhecida nas ultimas décadas estaria na base do aumento das doenças alérgicas. De acordo com esta teoria (Quadro III), existe um equilíbrio entre as funções Th1 e Th 2, as primeiras responsáveis produtoras de IFN- γ , IL2, IL12 e pela resposta celular a algumas infecções e as segundas pela produção de IL4, IL5, IL10 e IL13, que regulam a produção de anticorpos pelos mastócitos, nomeadamente as IgE^{17, 23, 29, 30}. Perante uma

Quadro II – O que mudou?

- Menos infecções na infância
 - ▣ Menos filhos, maior oferta e cobertura vacinal
- O estilo de vida
 - ▣ Ambiente interior mais rico em alergénios
 - ▣ Ambiente exterior – maior poluição

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R for the GINA Program. *Allergy* 2004; 59:469-478

infecção, os macrófagos, estimulados pelo agente infeccioso, produzem IL2, que por sua vez estimula a produção de interferão- γ pelas células NK e Th1. O IFN- γ tem um efeito inibidor sobre as células Th2, donde resulta uma diminuição da produção de IgE e, daí, uma redução das doenças alérgicas^{22, 23, 29}.

Alguns estudos mostram uma menor prevalência de doenças alérgicas em indivíduos que sofreram de hepatite A, toxoplasma *gondii* e herpes simplex^{32, 33}.

O Tucson Children's Respiratory Study é o maior estudo longitudinal desenvolvido em crianças desde o nascimento (entre 1980-1984), que tem acompanhado o seu crescimento até à actualidade. Teve como objectivos iniciais relacionar os diversos factores de risco, infecções agudas das vias aéreas inferiores e doenças respiratórias crónicas na fase tardia da infância e no adulto jovem, particularmente na asma^{27, 28, 30, 40}.

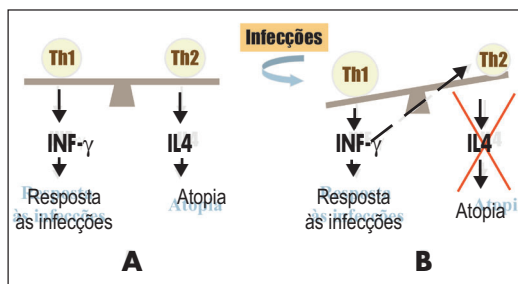
Algumas observações resultantes do estudo de Tucson permitiram consolidar alguns dados que apoiam a Teoria da Higiene. Assim, observou-se que: 1) A exposição a crianças em casa ou nos infantários durante a infância aumenta a pieira nos primeiros meses de vida, mas parece proteger contra o desenvolvimento de atopia, pieira frequente

e asma nas crianças em idade escolar⁴; 2) Os benefícios da amamentação, ao diminuir as infecções, podem reduzir os estímulos à maturação da imunidade bacteriana, particularmente entre crianças duplamente susceptíveis por terem pais asmáticos e pela sua atopia.^{40,51} Resultados sobreponíveis foram obtidos nos estudos realizados por Illi e col¹⁹.

Os resultados obtidos permitiram ainda retirar algumas conclusões: 1) Existem vários tipos de doenças com pieira, com diferentes características (Quadro IV); 2) Foi possível desenvolver um "Índice preditivo de asma" (Quadro V); 3) Delineou-se a evolução dos quadros respiratórios e atópicos de crianças com infecções respiratórias com pieira, pelo VRS; e 4) Avaliaram-se os factores de risco de infecção respiratória aguda nos 3 primeiros anos de vida (Quadro VI).

Assim, os autores descreveram 3 fenótipos diferentes de asma na criança: as crianças com pieira transitória, com pieira persistente atópica e com pieira persistente não atópica. As crianças com pieira transitória tinham provas de função pulmonar alteradas mesmo antes da 1ª infecção respiratória, tinham pieira nos 3 primeiros anos de vida, desaparecendo após esta idade; nas avaliações feitas aos 6,

Quadro III – Teoria da higiene



Quadro IV – Tipos de doenças com pieira

- **Pieira transitória**
 - ▣ Pieira nos 3 primeiros anos de vida
 - ▣ Sem pieira aos 6, 11 e 16 anos
- **Pieira persistente em não atópicos**
 - ▣ Mais benigna
 - ▣ Melhor prognóstico: remissão entre 11-13 anos
- **Pieira persistente em atópicos**
 - ▣ Sintomas mais persistentes
 - ▣ Aos 11-13 anos sensibilizados a vários pneumoalérgicos

Taussig LM, Wright AL e col. JACI 2003;111:661-675

11 e 16 anos já não tinham pieira, atribuindo-se a pieira inicial a um atraso no desenvolvimento e estreitamento da árvore brônquica. Entre os persistentes, os atópicos estavam maioritariamente sensibilizados para pneumoalergénios e tinham sintomas mais persistentes, enquanto que os não atópicos não estavam sensibilizados, a asma era mais benigna, com melhor prognóstico e havia remissão por volta dos 11-13 anos³⁰.

Constatação idêntica à relacionada com a exposição precoce a infecções é o da **exposição a endotoxinas** ter uma influência semelhante sobre o desenvolvimento de atopia (Quadro VII). Muitos são os estudos desenvolvidos nesta área^{6, 16, 34, 44, 45}, que Liu *et col*^{22, 23} referem numa excelente revisão. Assim, à luz dos conhecimentos actuais, sabe-se que 1) as crianças em ambientes rurais, que comprovadamente têm níveis de endotoxinas superiores aos meios urbanos⁷, apresentam menos pieira e asma do que as crianças em ambiente urbano⁷; 2) a uma maior exposição a endotoxinas corresponde uma redução de atopia e menor prevalência de asma e esta relação é dose dependente⁷; 3) a exposição precoce a estábulos, celeiros

e leite não pasteurizado, ambientes comprovadamente associados a níveis elevados de endotoxinas, associam-se a uma menor sensibilização³⁶; 4) níveis elevados de endotoxinas associam-se a um aumento de pieira não atópica⁷.

Ao longo do último século assistimos a um aumento da **poluição ambiental** quer no exterior devido ao desenvolvimento industrial e dos meios de transporte, quer no interior dos edifícios, devido, em parte, a uma mudança do modo de vida e às novas técnicas de construção.

Também a estas modificações se têm atribuído o aumento da prevalência da asma¹². Aliás, não só a asma é mais prevalente nos países industrializados, como a prevalência nestes países é superior nas áreas urbanas^{6, 7, 37}. Aliás, se bem que o aumento da poluição aumente o número de exacerbações de asma⁴³, não está provado que aumente a prevalência de asma^{46, 47}.

Muito há ainda por esclarecer, até pela dificuldade de realizar estudos epidemiológicos nesta área, dada a multiplicidade de substâncias envolvidas e suas interações. Quanto aos estudos experimentais, permi-

Quadro V – Índice preditivo de asma

Critérios <i>major</i>	Critérios <i>minor</i>
<ul style="list-style-type: none"> ☞ Dermite atópica ☞ Asma parental 	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Eosinofilia do sangue periférico ☞ Pieira sem IRIs ☞ Rinite alérgica
<p>Índice positivo 1 critério "major" ou critérios "minor"</p> <p>>3/4 crianças (+)vas 6 68% crianças (-)vas</p>	
Adaptado de Taussig LM, Wright e col. JACI 2003; 111:661-675	

Quadro VI – Factores de risco de infecção respiratória aguda nos 3 primeiros anos de vida

Factores negativos	Factores positivos
<ul style="list-style-type: none"> ☐ Amamentação ≥ 1 mês 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ N° de pessoas no quarto ☐ Baixa educação materna ☐ AC anti-VRS ☐ Juventude da mãe ☐ Infantários com ≥ 3 crianças ☐ Mãe fumadora
Adaptado de Taussig LM, Wright e col. JACI 2003; 111:661-675	

tem estudar a reacção brônquica aos diferentes poluentes, em condições e concentrações conhecidas, mas não permitem avaliar os efeitos de exposições prolongadas, e nestes estudos os doentes seleccionados têm habitualmente asma ligeira/moderada⁴⁹. Alguns trabalhos, nomeadamente os estudos epidemiológicos realizados nas Alemanhas de Leste e Oeste, apontam para um predomínio de asma, hiperreactividade brônquica, febre dos fenos e atopia na Alemanha Ocidental, em cidades industrializadas modernas, com concentrações baixas de SO₂ mas elevadas de NO₂ devido à elevada poluição automóvel, e de bronquite crónica na Alemanha Oriental, em zonas muito industrializadas, com elevadas concentrações de SO₂ e partículas, diferenças atribuídas às diferentes condições de poluição ambiental^{24, 42, 43, 48}.

Os poluentes na asma brônquica podem actuar como incitadores ou desencadeantes, como indutores, podem ter acção tóxica directa, ou ainda ter acção sobre o sistema imunológico⁴⁹.

Quadro VII – Exposição a endotoxinas e asma

- ➔ 1) Crianças em ambientes rurais têm menos pieira e asma do que as crianças em ambiente urbano
- ➔ 2) Os níveis de endotoxinas são superiores nos meios rurais
- ➔ 3) A uma maior exposição a endotoxinas corresponde uma redução de atopia e menor prevalência de asma e que esta relação é dose dependente
- ➔ 4) A exposição precoce a estábulos, celeiros e leite não pasteurizado, ambientes comprovadamente associados a níveis elevados de endotoxinas, associam-se a uma menor sensibilização
- ➔ 5) Níveis elevados de endotoxinas associam-se a um aumento de pieira não atópica

Adaptado de Liu AH, Szeffler SJ – JACI 2003;111:S785-792
Riedler J, Braun-Fahrlander C e col. – Lancet 2001;358:1129-33

Há evidências que apontam para o papel de poluentes do ar exterior, como o O₃, NO₂, SO₂ e DEP (*diesel exhaust particles*) como desencadeantes de exacerbações, assim como da capacidade de aumentar a resposta aos alérgenos mas não como factores desencadeantes da asma. Alguns poluentes têm um efeito anti-inflamatório nas vias aéreas de indivíduos susceptíveis, provocando um aumento da permeabilidade, facilitando a penetração dos pólen nas mucosas e a interacção com as células. Os indivíduos predispostos têm também aumento da hiperreactividade brônquica aos pólen provocada pelos poluentes. Por outro lado as DEP têm um efeito adjuvante na síntese de IgE nos atópicos^{1, 2, 12} (Quadro VIII).

O SO₂ provoca sensação de aperto torácico e broncoconstrição, mas enquanto no indivíduo normal são necessárias concentrações de superiores a 5 ppm, no asmático estas queixas surgem com concentrações de 1 ppm, sendo suficientes concentrações na ordem dos 0,25 ppm se o doente tiver feito previamente exercício físico. Também uma exposição prévia ao O₃, aumenta a sensibilidade ao SO₂, o mesmo não acontecendo com o NO₂^{1, 2, 12}.

O NO₂ não tem efeito significativo sobre as vias aéreas de indivíduos normais e asmáticos mesmo em concentrações superiores às habituais^{1, 2, 12}.

O O₃ é capaz de induzir um processo inflamatório das vias aéreas em indivíduos com e sem asma. Daqui resulta um aumento das exacerbações, da morbilidade, dos internamentos, da permeabilidade das células epiteliais e da sensibilidade à metacolina^{1, 2, 12}.

Outros dos contaminantes do ambiente exterior são os **pneumoalérgenos**, principal-

mente os pólen. Interessantes são os diversos estudos que apontam para um aumento da resposta brônquica a diversos pneumoalergénios (pólen, ácaros) após exposição a concentrações aumentadas de alguns poluentes do ambiente externo.

Mas não é só a poluição do ambiente exterior que tem efeitos perniciosos sobre a saúde. Desde sempre que o Homem procurou proteger-se no interior da sua habitação das agressões do exterior: do frio, da chuva, do calor, dos animais e dos outros homens. Ao fazê-lo não mais parou de aperfeiçoar as condições de vida na sua casa e no seu local de trabalho ou de lazer, procurando um bem-estar cada vez maior. Essa procura não tem sido alcançada da mesma forma, variando com os hábitos, costumes e sobretudo com a capacidade técnica e económica de cada sociedade. No mundo ocidental assistimos ao longo do último século a uma melhoria das condições de vida no interior dos edifícios, dos quais apenas enumeraremos alguns: sistemas de aquecimento/arrefecimento, condições de iluminação, uso de materiais diversos na construção. Paralelamente, a vida passou a fazer-se cada vez mais dentro dos edifícios, passando as pessoas mais tempo neste ambiente. Rapidamente nos fomos apercebendo das “ratoeiras” escondidas nos interiores dos edifícios e da sua repercussão na saúde.

Julgando-se seguro, na realidade, o Homem foi criando um ambiente igualmente agressivo, sendo hoje reconhecida uma enorme diversidade de agentes poluentes do meio interior e a sua repercussão sobre a saúde.

Os agentes poluentes do **ambiente interior** podem ser de natureza física, química, biológica ou mista. No entanto, os agentes biológicos são os que têm influencia na asma.

Quadro VIII – Poluentes na asma

Consequências clínicas	
Poluente	Consequências clínicas
Ozono	↑Exacerbações, ↑Morbilidade, Internamentos
NO2	↑permeabilidade c. epiteliais, ↑Sens. Metacolina ↓do limiar de HRB inespecífica (?)
SO2	↓Função pulmonar ^{nar}
Aerossóis ácidos	↓Função pulmonar ^{nar}
Partículas em suspensão	↑Exacerbações

D'Amato e col – Eur Respir J 2002;20: 763-776

Entre os agentes biológicos contaminantes do ambiente estão os microrganismos (bactérias, vírus, fungos, etc.) e alergénios vários (ácaros domésticos, pêlo de animais domésticos, plantas).

Alguns autores atribuem o aumento da prevalência da asma nos países ocidentais ao facto de hoje se viver mais tempo dentro de casa e à acção dos sensibilizantes do interior¹². É fácil de compreender que em regra há uma associação entre estes diversos tipos de contaminantes.

No ambiente interior há pois também riscos para a asma brônquica: exposição a alergénios, sendo os ácaros os mais frequentes, os materiais usados nas coberturas, cortinados, etc., os animais domésticos, e quase sempre co-exposição com produtos do exterior.

Uma palavra ainda para os efeitos do **fumo do tabaco**, sobretudo do tabagismo passivo na criança e no adulto com asma. Assim, na criança asmática, a exposição ao fumo do

tabaco aumenta a reactividade das vias aéreas, pode aumentar o risco de atopia na criança, predispõe-nas a um maior risco de infecções das vias aéreas inferiores, e o consumo de tabaco pela mãe durante a gravidez pode afectar o crescimento do pulmão e a reactividade⁹.

No adulto, estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que o tabagismo passivo pode aumentar o risco de aparecimento de asma e de agravamento dos sintomas respiratórios e da função pulmonar; sabe-se que nas populações expostas ao fumo passivo em casa ou no trabalho aumentam em 40-60% o risco de vir a ter asma e aumenta o consumo de medicação e o recurso ao SU¹⁰.

Finalmente, chamamos a atenção para a necessidade de um maior esclarecimento do papel de todos estes factores no desencadear e no agravamento da asma, conhecimentos imprescindíveis à implementação de eficazes medidas de prevenção.

Bibliografia

1. American Thoracic Society. Committee of the environmental and occupational health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part 1. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3
2. American Thoracic Society. Committee of the environmental and occupational health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:477
3. Anderson HR - Is the prevalence of asthma changing? *Arch Dis Child* 1989;64:172-5
4. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL - Siblings, day-care attendance and risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343(8):538-543
5. Beasley R, Crane J, Lai CKW, Pearce N - I Epidemiology and genetics of asthma. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S466-72
6. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wuthrich B. - Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999 Jan;29(1):28-34.
7. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al - Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347-869-77
8. Centers of Disease Control and Prevention. Asthma. USA. 1980-1990. *JAMA* 1992;268 (15):1995-1999.
9. Cook G, Strachan DP. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-212
10. Cook G, Strachan DP. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998;53:381-387
11. Cookson WOC. Asthma genetics. *Chest* 2002;121:7S-13S
12. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, Cazzola M - Outdoor air pollution, climatic changes and allergic bronchial asthma. *Eur Respir J* 2002;20:763-776
13. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. - Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(6 Pt 1):1351-8.
14. European Respiratory Society. European Lung White Book 2003.
15. Frew AJ. Advances in environmental and occupational disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S824-8
16. Gehring U, Bolte G, Borte M e col. Exposure to endotoxin decreases the risk of atopic eczema in infancy: a cohort study. *Jaci* 2001;108:847-854
17. Holt PG, Macaubas C, Prescott SL, Sly PD - Microbial stimulation as an aetiological factor in atopic disease. *Allergy* 1999; 54:12-16
18. Howard TD, Meyers DA, Bleecker ER. Mapping susceptibility genes for allergic diseases. *Chest* 2003;363S-368S
19. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U; MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma

- up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7283):390-5.
20. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, Marco R, Heinrich J, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Luczynska C, Neukirch F, Svane C, Sunyer J, Wjst M on behalf of the European Community Respiratory Health Survey II. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *Eur Respir J* 2001; 18:598-611
 21. Kauffman F and the Post Genome respiratory epidemiology group. the Post Genome respiratory epidemiology: a multidisciplinary challenge. *Eur Resp J* 2004;24:471-480
 22. Liu AH – Something old, something new: indoor endotoxin, allergens and asthma. *Paediatric Resp Reviews* 2004;5(Suppl A):S65-S71
 23. Liu AH, Szeffler SJ – Advances in childhood asthma: hygiene hypothesis, natural history and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S785-S792
 24. Magnussen H, Jorres R, Nowak D – Effect of air pollution on the prevalence of asthma and allergy: lessons from the German reunification. *Thorax* 1993;48:879-881
 25. Manian P. Genetics of asthma: a review. *Chest* 112(5):1397-1408
 26. Martinez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. *Am J Hum Genet* 1994; 55(3):555-65.
 27. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. - Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 Pt 1):915-20
 28. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. - Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
 29. Martinez FD. - The coming-of-age of the hygiene hypothesis. *Respir Res* 2001;2(3):129-32.
 30. Martinez FD. - What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002;3(3):193-7.
 31. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R for the GINA Program. The Global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004;59:469-478
 32. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V et col – Hay fever and asthma in relation to markers of infection in USA ; *J Allergy Clin Immunol* 2003;110:381-387
 33. McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O et col. Identification of Tapr and the linkage Tm gene family. *Nat Immunol* 2001;2:1095-1096
 34. Park JH, Gold DDR, Spiegelman DL et col. – House dust endotoxin and wheeze in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:322-328
 35. Pauwels RA, Buist AS, Calverly PMA et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO GOLD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-1276
 36. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et col – Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *The Lancet* 2001; 358:1129-1133
 37. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreiner M – Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200
 38. Strachan D – Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60
 39. Strachan DP. Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *Br Med J* 1994;308:1600-4
 40. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ – Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD – Tucson Children's Respiratory Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-675
 41. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J* 1998;12:315-335
 42. Thefeld W, Hoffmeister H, Nicolai T, Bellach B, Von Mutius E. – Increases prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West Germany compared with East Germany. *Clin Exp Allergy* 1997;27:886-892
 43. Von Mutius – Air pollution and asthma. In: J Bousquet, Yssel H Editors. *Lung Biology in Health and Disease: Immunotherapy and Asthma* 1999; p497-534
 44. Von Mutius E. - Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S525-S532
 45. Von Mutius E. - Influences in allergy: epidemiology

- and the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:373-379
46. Von Mutius E – The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19
47. Von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maish S, Waser M, Nowak D – Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1230-1234
48. Von Mutius E, Martinez F, Fritzsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH – Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-64
49. Wardlaw, A.J. – The role of air pollution in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:81-96
50. Woolcock A, Peat JK – Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997;206:122-134
51. Wright AL – The epidemiology of the atopic child: who is at risk for what? *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S2-S7
52. Zamel N, McClean PA, Sandell PR, Siminovitch KA, Slutsky AS. - Asthma on Tristan da Cunha: looking for the genetic link. The University of Toronto Genetics of Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jun;153(6 Pt 1):1902-6.